






Rec'd PCT

07 JUL 2005

PROCESS FOR MANUFACTURE OF CYCLOPENTANE DERIVATIVES

Patent number: JP51125255
Publication date: 1976-11-01
Inventor: BAABARA JIYOISU BUROOTON; MAIKERU PIITAA
RIAA KIYATSUTON; EDOWAADO CHIYAARUZU
JIYON KOOH; PIITAA JIEIMUZU UOOREN
Applicant: MAY & BAKER LTD
Classification:
- **international:** A61K31/20; A61K31/215; C07C63/52; C07C121/46;
C07C177/00; C07F9/28
- **european:** C07C45/29C; C07C45/45; C07C49/255; C07C51/38;
C07C405/00; C07D309/12; C07D317/72; C07D333/22;
C07F9/40A7P
Application number: JP19750131324 19751031
Priority number(s): GB19740047400 19741101

Also published as:

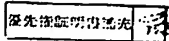
 NL7512816 (A)
 LU73701 (A)
 GB1521688 (A)
 FR2342062 (A1)
 DE2548955 (A1)

more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP51125255

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide**BEST AVAILABLE COPY**



優先権主張
1974年11月/日
47400/1974
イギリス国

特許願

(2)
後記号なし 昭和50年10月31日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

1. 発明の名称

シクロペンタン誘導体の製造法

2. 発明者

住所 イギリス国クロイドン、ハイバロウロード75番

氏名 バーバラ・ジョイス・ブロートン (外3名)

3. 特許出願人

住所 イギリス国エセックス州ダグナム(番地なし)

名称 メイ・アンド・ベーカー・リミテッド

代表者 追って補充する

国籍 イギリス国

4. 代理人

住所 東京都千代田区麹町3丁目2番地(相互第一ビル)

〒102 電話 (261) 2022

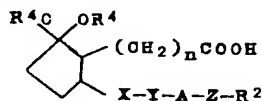
氏名 (6256) 山下 白

明 細 書

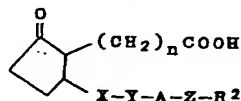
1. 発明の名称 シクロペンタン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

一般式



(式中R²、n、X、Y、AおよびZは前述の定義を有し、R⁴は同一のアルキル基を要するかまたは一緒になつて置換されていないエチレン結合あるいは各炭素原子上で同一アルキル基により置換されたエチレン結合を形成する)の化合物をケタール基をケトン基に変換するために既知の方法により加水分解して一般式



(式中Yはカルボニルまたはヒドロキシメチレン基を要し、そしてその他は後述の定義のとおりである)のシクロペンタン誘導体とし、次

①9 国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-125255

④3公開日 昭51.(1976) 11. 1

②1特願昭 50-131324

②2出願日 昭50.(1975) 10. 31

審査請求 未請求 (全27頁)

庁内整理番号

7043 44	6742 43
6742 43	7043 44
6532 44	5921 44
6133 44	7430 43

⑤2日本分類

16 C86
16 D2
16 D4
30 G127.12
30 G128.1
30 H72
16 C92
16 C865
16 C64

⑤1 Int. Cl²

C07C 177/00//
A61K 31/20
A61K 31/215
C07F 9/28
C07C 121/46
C07C 63/52

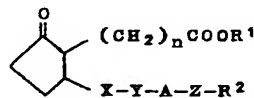
いて所監により

(i) 一般式IAのシクロペンタン生成物中のYによつて要されるヒドロキシメチレン基をアルコールのアシル化のために既知の方法によりカルボキシル性アシロキシメチレン基に変換するか、または

(ii) 一般式IAのシクロペンタン酸生成物を酸のエステル化について既知の方法により式中R¹が1〜2個の炭素原子を含有するアルキル基を要するか、または

(iii) 式中R¹が水素原子である一般式Iのシクロペンタン酸生成物を既知の方法により無毒性塩に変換する

ことからなる、一般式



(式中R¹は水素原子を要するかまたは1〜2個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状

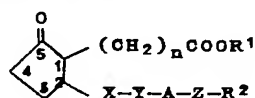
のアルキル基を要わし、 R^2 はアリール基または複素環式基を要わし、これにハロゲン原子、 $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、トリハロメチル基、 $2 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルケニル基、フェニル基、 $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシ部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチレン基、アルコキシ部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシメチレン基、スルフィノ基、アルキル部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基およびスルファモイル、カルバモイル、 N -アミノカルバモイル、アミジノ、アミノおよびヒドロキシイミノ基（それぞれの上記置換基含有基は場合により $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有する 1 個またはそれ以上のアルキル基により置換されている）から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換され得、 n は $5, 6, 7$ または 8 を要わし、そ

して(1) A は $1 \sim 2$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキレン鎖を要わし、 X はエチレン基またはトランス-ビニレン基を要わし、 Y はカルボニル基または基 $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ （式中 R^3 は水素原子またはカルボキシ性アシル基を要わす）を要わしそして Z は直接結合または酸素原子または硫黄原子を要わすか、あるいは(2) A および Z は共に直接結合を要わしそして X および Y はそれぞれ同時にエチレンとカルボニル、トランス-ビニレンとカルボニルまたはエチレンと $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ の基（ R^3 は前述の定義を有する）を要わす]で表わされるシクロペンタン誘導体およびその無毒性塩の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は薬理学的性質を有する新規なシクロペンタン誘導体に関する。

本発明にしたがつて一般式



[式中 R^1 は水素原子を要わすかまたは $1 \sim 2$ 個（たとえば $1 \sim 4$ 個または $7 \sim 12$ 個）の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を要わし、 R^2 はアリール基または複素環式基（たとえばフェニル、ナフチル、フリルまたはチエニル基そして好ましくはフェニル、ナフチルまたはチエニル基）を要わし、これらはハロゲン（たとえば弗素、塩素または臭素）原子、 $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基、トリハロメチル（たとえばトリフルオロメチル）基、 $2 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルケニル基、フェニル基、 $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシ基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、アルコキシ部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシカルボニル基、ヒドロキシメチレン基、アルコキシ部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルコキシメチレン基、スルフィノ基、アルキル部分が $1 \sim 4$ 個の炭素原子を含有するアルキルスルホニル基およびスルファモイル、

カルバモイル、 N -アミノカルバモイル、アミジノ、アミノおよびヒドロキシイミノ基（それぞれの上記置換基含有基は場合により $1 \sim 4$ 個の炭素原子を有する 1 個またはそれ以上のアルキル基により置換される）から選択される 1 個またはそれ以上の置換基により置換され得、 n は $5, 6, 7$ または 8 好ましくは 6 を要わし、そして(1) A は $1 \sim 2$ 個、好ましくは $1 \sim 7$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルキレン鎖を要わし、 X はエチレン基またはトランス-ビニレン基を要わし、 Y はカルボニル基または基 $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ （式中 R^3 は水素原子またはカルボキシ性アシル基たとえば $1 \sim 6$ 個の炭素原子を含有する直鎖状または分枝鎖状のアルカノイル基またはベンゾイル基を要わす）を要わしそして Z は直接結合または酸素原子または硫黄原子を要わすか、あるいはさもなければ(2) A および Z は共に直接結合を要わしそして X および Y はそれぞれ同時にエチレンとカルボニル、トランス-ビニレンとカルボニルまたはエチレ

ンと $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ の基 (R^3 は前述の定義を有する) を表わす] で表わされ、新規なシクロペンタン誘導体および R^1 が水素原子を表わす場合のこれらの無毒性塩が提供されている。

当業者にとっては明らかなように、一般式 I に示されている構造は少くとも 2 個のキラルティ中心を有し、これら 2 個のキラルティ中心はそれぞれ / および 2 位置において環炭素原子に存在している。これら 2 個のキラルティ中心の外にさらに別のキラルティ中心が Y が基 $-\text{CH}(\text{OR}^3)-$ を表わす場合には生じ、さらに別のキラルティ中心は基 A、 R^1 、 R^2 および R^3 において生じ得る。充分知られているようにキラルティ中心の存在は異性体を生ずる。しかしながら本発明の式 I で表わされる化合物はすべて / および 2 位置における環炭素原子に結合した側鎖が互いに関してトランスであるような配置を有する。したがって / および 2 位置における環炭素原子に結合している側鎖をトランス配置で有する一般式 I で表わされる全異性体およびそれ

らの混合物は本発明の範囲内にある。

式 I で表わされる化合物および R^1 が水素原子を表わす場合のそれらの無毒性塩は価値ある薬理学的性質たとえばプロスタグランジンとして既知の天然物の類似系に特有の性質たとえば血圧降下、気管支拡張、胃酸分泌の抑制、胃潰瘍の治療、黄体分解 (luteolysis) および子宮収縮刺激の作用を有する。これらの化合物は胃酸分泌の抑制および胃潰瘍の治療において特に有用であり、これらの有用性は望ましくない副作用である下痢を生ずる作用が著しく低いことにより高められる。

本発明による式 I で表わされる化合物の好ましい群にはたとえば以下の化合物をあげることができる。

(a) 式 I において R^1 が前述の定義を有するアルキル基を表わし、他の記号が前述の定義を有する化合物、

(b) 式 I において R^2 が置換されたまたは置換されていない複素環式基またはアリール (フェ

ニル以外) 基あるいは置換されたフェニル基を表わし (この置換基は前述の定義を有する)、他の記号が前述の定義を有する化合物、

(c) 式 I において n が 5、7 または 8 であり、他の記号が前述の定義を有する化合物、

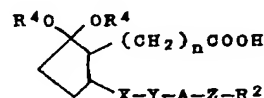
(d) 式 I において X がエチレン基を表わし、他の記号が前述の定義を有する化合物、

(e) 式 I において Y がカルボニル基を表わし、他の記号が前述の定義を有する化合物、

(f) 式 I において A が直接結合を表わし、他の記号が前述の定義を有する化合物、および

(g) 式 I において Z が酸素原子または硫黄原子を表わし、他の記号が前述の定義を有する化合物。

式 I において R^1 が水素原子を表わしそして Y がカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を表わし、 R^2 、n、X、A および Z が前述の定義を有する化合物は本発明の特許にしたがつてケタール基のケトン基への変換のための既知方法を使用または適用することにより一般式



(式中 R^2 、n、X、Y、A および Z は前述の定義を有し、 R^4 は同一アルキル基を表わすかまたは一緒になつて置換されていないエチレン結合あるいは各炭素原子上で同一アルキル基により置換されたエチレン結合を形成するが記号 R^4 は一緒になつて置換されていないエチレン結合を表わすのが好ましい) で表わされる化合物を加水分解することにより製造される。

上記加水分解は一般的に酸性条件において、たとえば好ましくは室温以上たとえば $50^{\circ}\sim 70^{\circ}\text{C}$ における希無機酸たとえば希塩酸との反応によるか、または好ましくは $5^{\circ}\sim 100^{\circ}\text{C}$ 以上に好ましくは $15^{\circ}\sim 30^{\circ}\text{C}$ の温度で水の存在下における有機酸たとえば水性酢酸 (たとえば $60\sim 80\%$ v/v 水性酢酸) または少量の水を含有するアセトン中におけるパーフルオロエシスルホン酸を用いることにより実施される。あるいは

はまた、式Ⅱで表わされるエステルは好ましくは有機酸たとえば水酢酸または酢酸を含有する溶剤を使用してそれをクロマトグラフィーに付すことにより式Ⅰで表わされるケトンに変換され得る。この手段によれば加水分解と同時に精製が行なわれる。

本発明の別の特徴にしたがえば、式ⅠにおいてR¹が水素原子を要わし、Yがカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を要わし、R²、R、X、AおよびZが前述の定義を有する化合物は、酸からの塩の既知製法、酸またはアルコールからのエステルの既知製法、ケトンからのアルコールの既知製法あるいは炭素-炭素二重結合の既知還元法を使用または適用することにより式Ⅰで表わされる他の化合物およびそれらの塩に変換される。

たとえば、式ⅠにおいてYがアシルオキシメチレン基を要わす化合物は、本発明にしたがつて式ⅠにおいてYがヒドロキシメチレン基を要わす化合物のアシル化により製造される。この

アシル化はたとえR¹によりたとえ芳香族炭化水素（たとえばベンゼン）のような不活性有機溶媒の存在下に好ましくは周囲温度で好ましくは塩基（たとえばピリジン）の存在下において適当な酸無水物と反応させることにより実施され得る。

式ⅠにおいてR¹が1〜12個の炭素原子を含有するアルキル基を要わす化合物は、本発明にしたがつて、式ⅠにおいてR¹が水素原子を要わす対応する酸から、酸のエステル化のための既知方法により、たとえ好ましくは50°〜110°の温度有利には反応混合物の還流温度で無機酸たとえば塩酸または硫酸の存在下において酸を適当なアルコール（これの過剰は溶媒媒体として用いることができる）と反応させることによるかまたは好ましくは周囲温度で不活性有機溶媒媒体好ましくはジアルキルエーテル（たとえばジエチルエーテル）中において酸を適当なジアゾアルカンと反応させることにより製造される。

本明細書中で使用されている「無毒性塩」なる用語は、その陽イオンが治療投与量で使用される際比較的動物体に害がなく従つて一般式Ⅰで表わされるもとの酸化合物の有利な薬理学的性質がその陽イオンによる副作用により害されないような塩を意味する。これら塩類は水溶性であるのが好ましい。適当な塩の例としてはたとえばアルカリ金属たとえばナトリウムおよびカリウムの塩およびアンモニウム塩および製薬的に許容し得る（すなわち無毒性）アミン塩をあげることができる。

無毒性塩類は本発明にしたがつて式Ⅰで表わされる酸から既知方法により、たとえばアルカリ金属塩製造の場合には水が好ましくそしてアミン塩の場合には水またはイソプロパノールが好ましいが、適当な溶媒中における化学量論的量の式Ⅰ（式中R¹は水素原子を要わす）で表わされる化合物と適当な塩基たとえばアルカリ金属の水酸化物または炭酸塩、水酸化アンモニウム、アンモニアまたはアミンとの反応により製

造される。これらの塩は溶液の凍結乾燥により単離され得るかあるいは塩が反応媒体中に充分溶解しない場合には必要により溶媒の一部を除く後尹過により単離され得る。

それら自体で製薬上有用な化合物として有用であると同時に、式ⅠにおいてR¹が水素原子を要わす化合物の塩は、たとえば当業者が充分知られた技術により水中および有機溶媒中における塩ともとの酸との溶解度差を利用することによる式Ⅰで表わされる酸の精製のために有用である。式Ⅰで表わされる酸は既知方法によりたとえば酸たとえば希塩酸での処理によりそれらの塩から再生され得る。

本明細書中式Ⅰで表わされる化合物に関して説明されている場合、その文脈が許す限り式ⅠにおいてR¹が水素原子を要わす化合物の塩にも当てはまるものであるということが理解されよう。

当業者により容易に認められるように前述のキラルティ中心から生ずる本発明化合物の異性

体形態は既知方法の使用または適用により分離され得、たとえばジアステアイソマーは適当な吸着剤上における溶液または蒸気相からの選択吸着を使用するクロマトグラフィーにより分離され得る。

本明細書で使用されている「既知方法」なる用語は従来化学文献中に使用または記載された方法を意味する。

式ⅡにおいてⅩがカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を被わす(R^2 、 R^4 、 n 、 X 、 A および m は前述の定義を有する)がしかしⅩおよびⅩは同時にそれぞれトランス-ビニレン基およびカルボニル基を被わさない化合物(以下式Ⅱaで表わされる化合物と称す)は式ⅡにおいてⅩがカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を被わす(R^2 、 R^4 、 n 、 X 、 A および m は前述の定義を有する)がしかしⅩおよびⅩは同時にそれぞれエチレン基およびヒドロキシメチレン基を被わさない化合物(以下式Ⅱbで表わされる化合物と称する)の還元により製造される。

は水素化還元剤カリウム)により行なわれるのが好ましい。あるいはまた、上記還元は高められた温度有利には反応混合物の還流温度で、好ましくは溶媒媒体としてのイソプロパノールの存在下にアルミニウムイソプロポキシドとの反応により行なわれる。

(b) 式ⅡaにおいてⅩがエチレン基を被わしそしてⅩがカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を被わす化合物はカルボニル基に影響を及ぼさずに炭素-炭素二重結合を還元することのできる手段および条件を用いて式ⅡbにおいてⅩがトランス-ビニレン基を被わしそしてⅩがカルボニル基またはヒドロキシメチレン基を被わす対応する化合物を還元することにより製造される。この還元は一般的には周囲温度および高められた圧力においてたとえば2~15kg/cm²の水素圧において不活性有機溶媒たとえば低級アルコール(たとえばエタノール)の存在下に水素添加触媒たとえば木炭上パラジウムまたは木炭上パラジウムの存在下での水素化によ

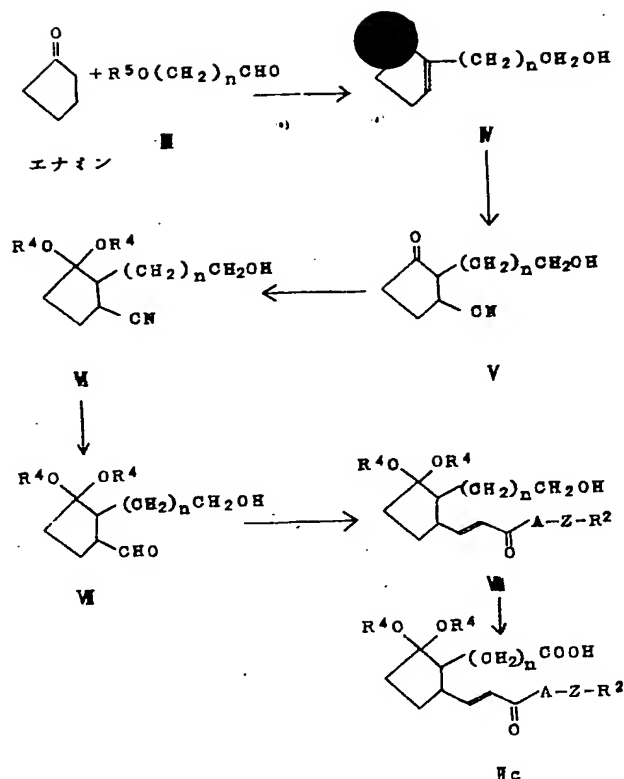
すなわち

(a) 式ⅡaにおいてⅩがエチレン基またはトランス-ビニレン基を被わしそしてⅩがヒドロキシメチレン基を被わす化合物は炭素-炭素二重結合に影響を及ぼさずにカルボニル基をヒドロキシメチレン基に還元することのできる方法および条件を使用して、式ⅡbにおいてⅩがエチレン基またはトランス-ビニレン基を被わしそしてⅩがカルボニル基を被わす対応する化合物を還元することにより製造される。上記還元は場合により塩基たとえばアルカリ金属水酸化物(たとえば水酸化ナトリウム水溶液または水酸化カリウム水溶液)の存在下あるいは特に水素化還元剤カリウムが用いられる場合にはpH 7~pH 9のpHたとえばpH 8に緩衝された水性または水性アルコール性条件(たとえばクエン酸水溶液の添加による)中、通常は-40°C~+30°C好ましくは-5°C~+15°Cにおいて水性、アルコール性または水性アルコール性媒体中で水素化還元剤金属(たとえば水素化還元剤ナトリウムまた

り行なわれるのが好ましい。

(c) 式ⅡaにおいてⅩがエチレン基を被わしそしてⅩがヒドロキシメチレン基を被わす化合物は、存在するすべてのカルボニル基をヒドロキシメチレン基に還元しそして存在するすべてのトランス-ビニレン基をエチレン基に還元することのできる手段および条件を用いて式Ⅱbで表わされる対応する化合物を還元することにより製造される。この還元は好ましくは高められた圧力たとえば2~15kg/cm²の水素圧で不活性有機溶媒たとえば低級アルコール(たとえばエタノール)の存在下に水素添加触媒たとえばラネーニッケルまたは木炭上パラジウムの存在下において水素化することにより行なわれるのが好ましい。

式ⅡにおいてⅩがトランス-ビニレン基を被わしそしてⅩがカルボニル基を被わす化合物(以下式Ⅱcで表わされる化合物と称する)は以下の反応順序を使用して製造され得る。



タノール)のような不活性有機溶媒中好ましくは約100℃で酸(たとえば濃塩酸)と共に加熱して二重結合を環外位置から環内位置へ移動させる。

一般式Nで表わされるアルコールは、好ましくは50℃~110℃で有利には用いられる溶媒の還流温度で、水性有機溶媒たとえば水性低級アルコール(たとえばメタノール水溶液)中で好ましくは塩基たとえばアルカリ金属炭酸塩(たとえば炭酸ナトリウム)の存在下において、シアン化水素源(たとえばアセトンシアノヒドリン)と反応して式Vで表わされるケトニトリルを与える。

一般式Mで表わされるケタールは式Vで表わされるケトニトリルからケトンからのケタールの既知製法を使用または適用することにより、たとえば連続的に水を除去させながら酸性触媒たとえばp-トルエンスルホン酸の存在下で式Vで表わされる化合物を適当なアルコールまたはジオールと反応させることにより製造される。

式中R⁵は水素原子または適当な酸により解裂しうる基を表わし、R²、R⁴、n、AおよびZは前述の定義を有しそして式VIおよび式IIcの側鎖中に示されている二重結合はトランスである。R⁵により表わされている適当な酸により解裂しうる基の例としてはたとえば酸加水分解により容易に除去されそして副反応を生じないものたとえば置換されていない2-ナトラヒドロピラニル基またはたとえば少なくとも1個の低級アルキル基により置換された2-ナトラヒドロピラニル基があげられる。

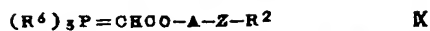
式Nで表わされるアルコールを生成するための式Mで表わされるアルデヒドとシクロペンタノンのエナミン(たとえばモルホリンエナミン)との反応は好ましくは60℃~120℃で連続的に水を除去させながら不活性有機溶媒たとえば芳香族炭化水素(たとえばベンゼン)中で行なわれ、好ましくは周囲温度で水性酸条件(たとえば塩酸を用いて)中で加水分解しついで好ましくはたとえばアルコール(たとえばブ

この反応はディーンおよびスタークの装置を用いて水を連続的に除去させながら高められた温度で不活性有機溶媒たとえば芳香族炭化水素(たとえばベンゼン)中において行なわれるのが有利である。

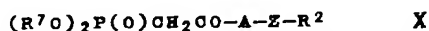
一般式Mで表わされるケタールは好ましくは-80℃~+30℃の温度で不活性有機溶媒たとえば低級ジアルキルエーテル(たとえばジエチルエーテル)中で既知の錯金属還元剤好ましくは不活性有機溶媒たとえば芳香族炭化水素(たとえばベンゼン)中におけるジアルキルアルミニウムハイドライド(たとえばジイソブチルアルミニウムハイドライド)を用いて式Mで表わされる化合物に還元される。

式Mで表わされる化合物は式Mで表わされる化合物の場合により不活性雰囲気(たとえば窒素)下に好ましくは20℃~100℃の温度で好ましくは不活性有機溶媒の存在下においてたとえば溶媒としてのナトラヒドロフランの存在下では反応混合物の還流温度または溶媒としての

ヘキサメチルホスホトリアミドの存在下では
95°~100℃で一般式



(式中 R²、A および Z は前述の定義を有しそして R⁶ はアルキル基または置換されていないフェニル基あるいはアルキル基により置換されたフェニル基を表わすが有利にはフェニル基またはローブチル基を表わす)で表わされる化合物と反応させることによるかまたは式Ⅵで表わされる化合物の場合により不活性雰囲気(たとえば窒素)下で好ましくは室温または室温近辺で好ましくは不活性有機溶媒たとえばエーテル(たとえばテトラヒドロフラン)の存在下で塩基たとえば水素化ナトリウムの存在下において一般式



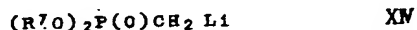
(式中 R²、A および Z は前述の定義を有しそして R⁷ は1~4個の炭素原子を有するアルキル基好ましくはメチル基を表わす)で表わされる化合物と反応させることにより製造される。

(式中 R²、R⁶、A、Z および Q は前述の定義を有する)で表わされる2-オキソアルキルホスホニウムハライドを周囲温度において塩基(たとえば炭酸ナトリウム水溶液またはエタノール性ナトリウムエトキシド)と反応させることにより製造され得る。

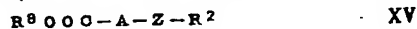
式 X で表わされる化合物は既知方法の使用または適用によりたとえば好ましくは不活性雰囲気(たとえば窒素)下で無水条件中不活性有機溶媒たとえばテトラヒドロフランとヘキサンの混合物中においてたとえば-45°~-60℃のような低温で一般式



(式中 R⁷ は前述の定義を有する)で表わされる化合物をブチルリチウムで処理し、続いて一般式

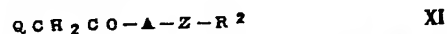


(式中 R⁷ は前述の定義を有する)で表わされる化合物を含有する得られた混合物を一般式

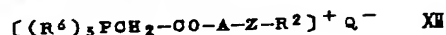


ついで式Ⅶで表わされる化合物は、好ましくは不活性有機溶媒中炭素二重結合または基 $-C(OR^4)_2-$ に影響を及ぼさずに末端ヒドロキシメチルをカルボキシに変換するための既知剤(たとえば好ましくは-5°~+10℃の温度でのジメチルホルムアミド中における三酸化クロムおよび硫酸)により酸化されて式Ⅱcで表わされる化合物となる。

式 K で表わされる化合物は既知方法の使用または適用によりたとえば好ましくは無水条件下に20°~100℃の温度有利には反応混合物の沸流温度において窒素雰囲気下で適当な有機溶媒(たとえばクロロホルム)中において一般式



(式中 R²、A および Z は前述の定義を有しそして Q は酸素原子または塩素原子を表わす)で表わされる化合物と適当なトリアルキル-ホスフィンまたはトリフェニル-ホスフィンとを反応させ、続いて生成した式



(式中 R²、A および Z は前述の定義を有しそして R⁸ はアルキル基、好ましくはエチル基を表わす)で表わされる化合物で初期は-70°~-55℃の温度でその後室温に昇温させて処理することにより製造され得る。

式 X、XII および XV で表わされる化合物は既知方法を使用または適用することにより製造され得る。

次に本発明を実施例により説明する。

実施例 /

(II) α -[5-(3-オキソアルク-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-5-フェニルペント-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル]ヘプタン酸[1.0g、実施例/IIIに後述のように製造される]と塩酸(2N、20ml)との混合物を60~65℃で2時間攪拌しつつジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を炭酸ナトリウム水溶液(2N)で抽出し、生成する水性抽出物を希塩酸(2N)の添加によりpH1の酸性にし、塩化ナトリウムで飽和しそしてジエチルエーテルで抽出した。このエーテル抽出物を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させそしてジエチルエーテルを蒸発させた。生成する残留物を溶離剤として酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%ギ酸(200:200:5容量)の混合物を使用してシリカゲ

α -フェニルブト-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-3-フェニルプロプ-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-6-フェニルヘキセ-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ- α -フェニルヘプト-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ- α -フェニルオクト-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(α -ベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(α -p-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

特開昭51-125255(8)

ル上でのプレパラート薄層クロマトグラフィにより精製して α -[5-(3-オキソ-5-フェニルペント-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘプタン酸(0.5g)を淡黄色油状物の形態で得た[元素分析値: C74.5, H8.6%, $C_{25}H_{30}O_4$ としての理論値 C74.6, H8.2%, ν_{max} 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , ジュネテロクロロホルム中における10%溶液の核磁気共鳴スペクトル(NMR)のピークは7.26 δ , 2.94 δ , 2.0-2.6 δ , 1.0-2.0 δ における多重線、6.78 δ における2重線の2重線($J=1.5$ および2.5サイクル/秒), 6.15 δ における2重線、1.05 δ における単線である]。

出発物質として使用されている α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-5-フェニルペント-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル]ヘプタン酸の代わりに実施例/IIIに後述のように製造される以下の化合物

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-

α -[1,4-ジオキサ- α -(α -p-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル]ヘプタン酸

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-p-プロモフェニル-3-オキソプロプ-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸および

α -[1,4-ジオキサ- α -(3-オキソ-3-チエン-2'-イルプロプ-1-エニル)スピロ[4,4]-ノン-6-イル]ヘプタン酸

の適当量を使用して同様に処理することによりそれぞれ次の化合物を得た。

α -[5-(3-オキソ- α -フェニルブト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘプタン酸[元素分析値: C73.7, H8.2%, $C_{22}H_{28}O_4$ としての理論値 C74.1, H7.9%, ν_{max} 985 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , NMR(ジュネテロクロロホルム中における約10% w/v 溶液): 1.03 δ における広い単線、3.88 δ における単線、6.23 δ における

2重線 ($J=1.5$ サイクル/秒)、 6.9δ における2重線の2重線 ($J=1.5$ および 7.5 サイクル/秒)、 7.3δ および $1.0-2.9\delta$ における多重線]

7-[5-(3-オキソ-3-フェニルプロ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C73.7, H7.8%, $C_{21}H_{26}O_4$ としての理論値 C73.7, H7.65%, ν_{max} 995cm^{-1} , 1620cm^{-1} , 1690cm^{-1} , 1700cm^{-1} , 1720cm^{-1} , 1730cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/v 溶液): $7.8-8.2\delta$, $7.35-7.8\delta$, $6.8-7.3\delta$ および $1.9-3.0\delta$ における多重線, λ_{max} $259\text{m}\mu$, ϵ_{max} 15500],

7-[5-(3-オキソ-6-フェニルヘキセ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C75.3, H8.5%, $C_{24}H_{32}O_4$ としての理論値 C75.0, H8.4%, ν_{max} 990cm^{-1} , 1625cm^{-1} , 1665cm^{-1} , 1700cm^{-1} , 1730cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中

$C_{26}H_{36}O_4$ としての理論値 C75.7, H8.8%, ν_{max} 980cm^{-1} , 1615cm^{-1} , 1655cm^{-1} , 1695cm^{-1} , 1725cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10%の溶液): 9.6δ における広い単線, 6.15δ における2重線 ($J=1.5$ サイクル/秒), 6.8δ における2重線の2重線 ($J=1.5$ および 7.5 サイクル/秒) および 3.7δ における2重線の2重線 ($J=7$ サイクル/秒), 2.31δ および 0.85δ における3重線, $7.1-7.4\delta$, $1.05-2.8\delta$ における多重線],

7-[5-(4-ベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C76.4, H9.0%, $C_{27}H_{38}O_4$ としての理論値 C76.0, H9.0%, ν_{max} 990cm^{-1} , 1625cm^{-1} , 1660cm^{-1} , 1705cm^{-1} , 1730cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/v の溶液): 10.8δ における広い単線, 6.12δ における2重線 ($J=1.6$ サイクル/秒), 6.67δ における2重線の2重線 ($J=7$ および 1.6 サイクル/秒), 0.88δ における

約10% w/v 溶液): 10.5δ における広い単線, 6.18δ における2重線 ($J=1.6$ サイクル/秒), 6.76δ における2重線の2重線 ($J=8$ および 1.6 サイクル/秒), 7.24δ および $1.0-2.9\delta$ における多重線],

7-[5-(3-オキソ-4-フェニルヘプト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C75.4, H8.9%, $C_{25}H_{34}O_4$ としての理論値 C75.3, H8.6%, ν_{max} 995cm^{-1} , 1630cm^{-1} , 1665cm^{-1} , 1705cm^{-1} , 1725cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/v 溶液): 10.2δ における広い単線, 7.2δ における単線, 6.1δ における2重線 ($J=1.5$ サイクル/秒), 6.8δ における2重線の2重線 ($J=1.5$ および 7 サイクル/秒), 3.8δ , $1.0-2.6\delta$ および 0.9δ における多重線]

7-[5-(3-オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C76.1, H9.1%,

における3重線, 7.18δ , $2.6-3.2\delta$, $2.0-2.6\delta$, $1.5-2.0\delta$ における多重線],

7-[5-(4-p-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C70.2, H8.4%, $C_{27}H_{37}ClO_4$ としての理論値 C70.3, H8.1%, ν_{max} 990cm^{-1} , 1620cm^{-1} , 1660cm^{-1} , 1700cm^{-1} , 1730cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10%の溶液): 9.8δ における広い単線, 6.14δ における2重線 ($J=1.6$ サイクル/秒), 6.7δ における2重線の2重線 ($J=1.6$ および 8 サイクル/秒), 0.86δ における3重線, $6.9-7.35\delta$, $2.6-3.2\delta$, $1.05-2.6\delta$ における多重線],

7-[5-(4-p-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C76.2, H9.5%, $C_{28}H_{40}O_4$ としての理論値 C76.3, H9.7%, ν_{max} 990cm^{-1} , 1625cm^{-1} , 1660cm^{-1} , 1705cm^{-1} , 1730cm^{-1} , NMR (ジューテロクロ

ロホルム中における約10% w/vの溶液) :
 9.438における広い単線、1.38における2重線 ($J=15.5$ サイクル/秒)、6.688における2重線の2重線 ($J=15.5$ および7サイクル/秒)、0.888における3重線、7.038、2.6-3.28、2.38、2.1-2.68、1.05-2.18における多重線]。

7-[5-(3-p-ブロモフェニル-3-オキソプロブ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C 60.1, H 6.5%, $C_{21}H_{25}BrO_4$ としての理論値: C 59.9, H 6.5%, ν_{max} 990 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 10.658における広い単線、7.888、7.658、6.8-7.28、2.0-2.98、1.0-2.08における多重線]、および

7-[5-(3-オキソ-3-チエン-2'-イルプロブ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]-ヘプタン酸 [元素分析値: C 65.3,

H 7.2%, $C_{19}H_{24}O_4$ としての理論値: C 65.5, H 6.9%, ν_{max} 985 cm^{-1} , 1415 cm^{-1} , 1515 cm^{-1} , 1605 cm^{-1} , 1645 cm^{-1} , 1690 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , λ_{max} 298 m μ , ϵ_{max} 11,600, λ_{max} 271 m μ , ϵ_{max} 11,100 NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 9.38における広い単線、7.6-7.98, 6.7-7.358, 1.9-3.08 および 1.0-1.98 における多重線]。

(III) 7-[1,4-ジオキサ-7-(3-オキソアルク-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル]-ヘプタン酸

無水三酸化クロム(44g)を10℃以下の温度で無水ジメチルホルムアミド(60ml)中における6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-5-フェニルプロト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン[385g, 実施例I(III)に後述のように製造された]の溶液に攪拌しながら滴加した。ジメチルホルムアミド(60ml)中における濃硫酸(1.4ml)の溶液を加え、その混合物を10℃以下で1時間

攪拌した。ついでジエチルエーテル(200ml)を加えさらに水(100ml)を加えそしてエーテル層を分離しついで炭酸ナトリウム水溶液(2N)で抽出した。得られた水溶液を希塩酸(2N)添加によりpH4の酸性にしついで塩化ナトリウムで飽和しそしてジエチルエーテルで抽出した。得られたエーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついで蒸発させて7-[1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-5-フェニルプロト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル]-ヘプタン酸(20g)を黄色油状物の形態で得た(ν_{max} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 1700 cm^{-1})。上記物質はさらに精製を必要とせず次の段階のために使用された。

出発物質として使用された6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-5-フェニルプロト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナンの代わりに適当量の以下の化合物すなわち

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-

-オキソ-4-フェニルプロト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-3-フェニルプロブ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-6-フェニルヘキセ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルヘプト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(4-ベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(4-p-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、

6-(4-ヒドロキシヘプチル)-7-(4-
-p-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-
-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン、
7-(3-p-プロモフェニル-3-オキソ
プロブ-1-エニル)-6-(4-ヒドロキシ
ヘプチル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナ
ン、および

6-(4-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-
-オキソ-3-チエン-2'-イルプロブ-1-
エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン
[上記化合物のすべては実施例1(III)に後述の
ように製造された]を使用する以外は何様方法
で処理することによりそれぞれ次記化合物が得
られた。

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
4-フェニルブト-1-エニル)スピロ[4,4]-
-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 905
 cm^{-1} 、985 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1675 cm^{-1} 、1710 cm^{-1})
7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
3-フェニルプロブ-1-エニル)スピロ[4,4]

7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p-クロ
ロベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)
スピロ[4,4]-ノン-6-イル}-ヘプタン酸
(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、985 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665
 cm^{-1} 、1710 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p-メチ
ルベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)
スピロ[4,4]-ノン-6-イル}-ヘプタン酸
(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1660
 cm^{-1} 、1705 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-p-プロ
モフェニル-3-オキソプロブ-1-エニル)
スピロ[4,4]-ノン-6-イル}-ヘプタン酸
(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1070 cm^{-1} 、1620
 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、1705 cm^{-1})、および

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
3-チエン-2'-イルプロブ-1-エニル)ス
ピロ[4,4]-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max}
950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1415 cm^{-1} 、1515 cm^{-1} 、
1605 cm^{-1} 、1645 cm^{-1} 、1695 cm^{-1})、

-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 960
 cm^{-1} 、995 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1660 cm^{-1} 、1700
 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
6-フェニルヘキセ-1-エニル)スピロ[4,4]-
-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、
990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1670 cm^{-1} 、1700 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
4-フェニルヘブト-1-エニル)スピロ[4,4]-
-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、
990 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1660 cm^{-1} 、1700 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-
4-フェニルオクト-1-エニル)スピロ[4,4]-
-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、
995 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、1690 cm^{-1} 、
1705 cm^{-1})、

7-{1,4-ジオキサ-7-(4-ベンジル-
3-オキソオクト-1-エニル)スピロ[4,4]-
-ノン-6-イル}-ヘプタン酸(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、
990 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1660 cm^{-1} 、1705 cm^{-1})、

(III) 6-(4-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-
-オキソアルク-1-エニル)-1,4-ジ
オキサスピロ[4,4]ノナン類

(a) 無水テトラヒドロフラン(50ml)中にお
けるジメチル2-オキソ-4-フェニルブチル
ホスホネート(2.5g、実施例9に後述のよ
うに製造された)の溶液をテトラヒドロフラン
(20ml)中における水素化ナトリウム(0.24g)
の攪拌懸濁液に加えた。混合物を24時間窒素
雰囲気中室温で攪拌し、ついでテトラヒドロフ
ラン中におけるクホルミル-6-(4-ヒドロ
キシヘプチル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]
ノナン[2.7g、実施例1(IV)に後述のように製
造された]の溶液で少しずつ処理しついでさら
に2時間窒素雰囲気中で攪拌した。混合物を氷
酢酸の添加によりpH4の酸性にし、溶媒を真空
中除去しそして残留物をジエチルエーテルで抽
出した。エーテル溶液を炭酸水素ナトリウム水
溶液(10%w/v)について水で洗浄しそして無水
硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を蒸発

させて6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-5-フェニルペンチ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(399)を黄色油状物の形態で得た(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、1690 cm^{-1})。

出発物質として使用されたジメチル2-オキソ-4-フェニルブチルホスホネートの代わりに適当量のジメチル2-オキソ-3-フェニルプロピルホスホネート(実施例9に後述のように製造された)を使用する以外に同様に処理することにより6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルブチ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナンが製造された(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、1685 cm^{-1})。

(b) 7-ホルミル-6-(7-ヒドロキシヘプチル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(409)とベンゾイルメチレントリフェニルホスホラン(369, J. Org. Chem. 1957, 22, 41に記載の方法により製造された)とのヘキサメチ

-オキソ-6-フェニルヘキセ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1680 cm^{-1} 、3335 cm^{-1})が製造された。

出発物質として使用されたベンゾイルメチレントリフェニルホスホランの代わりに適当量の以下の化合物

α -フェニルペンタノイルメチレントリフェニルホスホラン、
 α -フェニルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン、
 α -ベンジルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン、
 α -p-クロロベンジルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン、
 α -p-メチルベンジルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン[これらの5個の化合物は実施例8(1)に後述のように製造された]、
p-プロモベンゾイルメチレントリフェニルホスホラン[Zh. Obshch. Khim. 33/263(1963)および

Chem. Abstr. 57/1013b(1963)に記載の方法により製造された)、および
チエン-2-オイルメチレントリフェニルホスホラン Metody Poluch Khim. Reaktivov Prep. 14, 147(1966)および Chem. Abstr. 67, 43889x(1967)の方法により製造された]
を使用する以外に再び同様に処理することによりそれぞれ以下の化合物を得た。
6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルブチ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1690 cm^{-1} 、3400 cm^{-1})、
6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、980 cm^{-1} 、1615 cm^{-1} 、1675 cm^{-1} 、3335 cm^{-1})、
7-(4-ベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-6-(7-ヒドロキシヘプチル)

ルホスホトリアミド(35 ml)中における混合物を48時間乾燥窒素中に蒸気浴上で加熱しついで水(200 ml)中に注いだ。混合物をジエチルエーテルで抽出し、そのエーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついで蒸発させた。残留物を石油エーテル(沸点40~60℃)とジエチルエーテルとの混合物で磨砕し、0℃に放置し、ついでトリフェニルホスフィンオキシドを除去するために濾過した。濾液を蒸発させて6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルブチ-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、985 cm^{-1} 、1615 cm^{-1} 、1660 cm^{-1} 、3380 cm^{-1})を得た。

出発物質として使用されたベンゾイルメチレントリフェニルホスホランの代わりに適当量の4-フェニルブタノイルメチレントリフェニルホスホラン[実施例8(1)に記載のように製造された]を使用する以外に同様に処理することにより6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-

オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1690 cm^{-1} 、3400 cm^{-1})、
6-(7-ヒドロキシヘプチル)-7-(3-オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン(ν_{\max} 950 cm^{-1} 、980 cm^{-1} 、1615 cm^{-1} 、1675 cm^{-1} 、3335 cm^{-1})、
7-(4-ベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-6-(7-ヒドロキシヘプチル)

-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン (ν_{\max} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1620 cm^{-1} , 1660 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

フ-(4-p-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-6-(7-ヒドロキシヘブチル)-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン (ν_{\max} 955 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1680 cm^{-1} , 3335 cm^{-1}),

6-(7-ヒドロキシヘブチル)-7-(4-p-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-エニル)-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン (ν_{\max} 955 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1685 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}),

フ-(3-p-ブromoモフエニル-3-オキソプロプ-1-エニル)-6-(7-ヒドロキシヘブチル)-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン (ν_{\max} 950 cm^{-1} , 990 cm^{-1} , 1070 cm^{-1} , 1615 cm^{-1} , 1665 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}), および

6-(7-ヒドロキシヘブチル)-7-(3-オキソ-3-チエン-2-イルプロプ-1-エニル).

水素ナトリウム水溶液ついで水で洗浄し、そして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物を減圧下で蒸留して2-(7-ヒドロキシヘブチル)シクロペント-2-エン-1-オン(1.7g)を得た。沸点125~170°C/0.15mmHg, n_D^{25} 1.490, λ_{\max} 228m μ (エタノール)。

上記方法で出発物質として使用されたフ-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘブタナールは以下のようにして製造された。

3,4-ジヒドロ-2H-ピラン(27.2g)を40°Cで攪拌しながら7-ヒドロキシヘブタンニトリル(28.4g)と濃塩酸(10滴)との混合物に滴加した。温度を65°Cに昇温せしめ、1時間このレベルに維持した。溶液を冷却しこれにベンゼン(500ml)を加えた。溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液ついで水で洗浄しそして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を真空中で除去し、残留物を減圧蒸留してフ-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)-ヘブタンニトリル(4.1g)を得た。沸点100~130°C/0.1mmHg, n_D^{25} 1.455。

エニル)-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン (ν_{\max} 960 cm^{-1} , 995 cm^{-1} , 1625 cm^{-1} , 1525 cm^{-1} , 1610 cm^{-1} , 1655 cm^{-1} , 3335 cm^{-1})。

(V) フ-ホルミル-6-(7-ヒドロキシヘブチル)-1,4-ジオキサスビロ[4,4]ノナン

(a) 2-(7-ヒドロキシヘブチル)シクロペント-2-エン-1-オンの製法

フ-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘブタナール(22g)と1-モルホリノシクロペンテンすなわちシクロペンタノンのモルホリンエナミン(21.4g)とのベンゼン(25ml)中における混合物を窒素下で12時間還流加熱しそして遊離した水をディーン-スタークヘッドで連続的に除去した。ベンゼン(10ml)、ついで少しずつ18%塩酸(28ml)を加え、混合物を2時間攪拌した。有機層を分離しそして蒸発させた。濃塩酸(72ml)およびブタノール(300ml)を残留物に加えた。混合物を1時間100°Cに加熱しついで溶液を濃縮して油状物を得た。ジエチルエーテルを加え、エーテル溶液を炭酸

ル(4.1g)を得た。沸点100~130°C/0.1mmHg, n_D^{25} 1.455。

10°Cにおいて無水ベンゼン(50ml)中におけるジイソブチルアルミニウムハイドライド(18.4g)を無水ジエチルエーテル(200ml)中におけるフ-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘブタンニトリル(20.6g)の攪拌溶液に滴加した。溶液を10°Cで30分間攪拌しついでこれを0°Cで2N硫酸水溶液(300ml)に加えた。混合物を30°Cで30分間加熱しついで塩化ナトリウムで飽和し、各層を分離した。水溶液層をジエチルエーテルで抽出しそして有機層を一緒にしこれを炭酸水素ナトリウム水溶液ついで塩化ナトリウム水溶液で洗浄しそして硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、残留物を減圧蒸留してフ-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)ヘブタナール(12.7g)を得た。沸点78~106°C/0.1mmHg, n_D^{25} 1.456。

(b) 2-(7-ヒドロキシヘブチル)-3-オキソシクロペンタンカルボニトリルの製法

2-(7-ヒドロキシヘプチル)シクロペン
ト-2-エン-1-オン(8g)、アセトンシ
アノヒドリン(8.5g)、6%炭酸ナトリウム水
溶液(8ml)およびメタノール(50ml)の混合
物を撹拌しこれを4時間逆流下で加熱した。メ
タノールを真空中で除去し、水(100ml)を加
え、その混合物をジエチルエーテルで抽出しつ
いで硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を
蒸発により除去し、残留物を減圧蒸留して2-
(7-ヒドロキシヘプチル)-3-オキシシク
ロペンタンカルボニトリル(13.3g)を得た。
沸点 $144^{\circ}\sim 182^{\circ}\text{C}/0.5\text{mmHg}$ 、 $n_D^{25} 1.4795$ 。

(c) 7-シアノ-6-(7-ヒドロキシヘプチル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン
の製法

2-(7-ヒドロキシヘプチル)-3-オキ
シシクロペンタンカルボニトリル(20g)、エ
チレングリコール(5.6g)、p-トルエンスル
ホン酸(1g)およびベンゼン(160ml)の混合
物を水の除去を続けながら2/0分間逆流加熱

液に加えた。周囲温度での撹拌を90分間続け
そして 15°C 以下の温度で混合物を2N酢酸水溶
液(1リットル)に加えた。有機相を分離しつ
いで水溶液層をジエチルエーテルで抽出した。
有機相を一掃にし、これを炭酸水素ナトリウム
水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、
溶液を真空中で除去しそして残留物を減圧蒸留
して7-ホルミル-6-(7-ヒドロキシヘプチル)-1,4-
ジオキサスピロ[4,4]ノナン(25.3g)を得た。沸点 $164^{\circ}\sim 200^{\circ}\text{C}/0.05$
 mmHg 、 $\nu_{\text{max}} 1710\text{cm}^{-1}$ 、 2700cm^{-1} (液膜)。

実施例 2

(i) 7-[5-[4-(2-フェニルエチル)-
3-オキソオクト-1-エニル]-2-
オキシシクロペンチル]-ヘプタン酸

酢酸(10ml)と水(5ml)中における7-
[1,4-ジオキサ-7-[4-(2-フェニル
エチル)-3-オキソオクト-1-エニル]ス
ピロ[4,4]ノン-6-イル]-ヘプタン酸[0.4
g、実施例2(ii)に後述のように製造された]の

した。混合物を周囲に冷却し、これに無水
炭酸ナトリウムを加えそして炭酸ナトリウム床
を通して過剰溶媒を減圧下で除去した。残留
物を減圧蒸留して7-シアノ-6-(7-ヒド
ロキシヘプチル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]
ノナン(12.3g)を得た。沸点 $166^{\circ}\sim 182^{\circ}\text{C}/$
 0.1mmHg 。この物質は次の段階で出発物質として
使用され、また一部は再蒸留(沸点 $177^{\circ}\sim 179^{\circ}$
 $\text{C}/0.1\text{mmHg}$)して元素分析に付された。

実測値: C 67.1 H 9.2 N 4.89%

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ としての理論値: C 67.37 H 9.42 N 5.24%

(d) 7-ホルミル-6-(7-ヒドロキシヘプ
チル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノナン
の製法

無水ベンゼン(145ml)中におけるジイソブ
チルアルミニウムハイドライド(5.3g)の溶液
を急速に撹拌しながら $10\sim 15^{\circ}\text{C}$ において無水
ジエチルエーテル(432ml)中における7-シ
アノ-6-(7-ヒドロキシヘプチル)-1,4-
ジオキサスピロ[4,4]ノナン(43.2g)の溶

溶液を4時間室温に保ち、ついで 50°C 以下の
温度で真空中において蒸発させた。残留物をジ
エチルエーテル中に溶解し、そのエーテル溶液
を水洗しついで炭酸ナトリウム水溶液(2N)で抽
出した。ついでこの水溶液を希塩酸(2N)添加に
よりpH3の酸性にし、塩化ナトリウムで飽和し
そしてジエチルエーテルで抽出した。エーテル
溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥
させ、ついで蒸発させた。残留物は溶離剤とし
て酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%ギ
酸(200:200:5容量)の混合物を使用して
シリカゲル上でプレパラティブ薄層クロマトグ
ラフィーにより精製されて7-[5-[4-(2-
フェニルエチル)-3-オキソオクト-1-
エニル]-2-オキシシクロペンチル]-ヘプタ
ン酸(0.12g)を与えた[元素分析値: C 76.1,
H 9.5%, $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_4$ としての理論値: C 76.3, H
9.2%, $\nu_{\text{max}} 995\text{cm}^{-1}$ 、 1630cm^{-1} 、 1665cm^{-1} 、
 1710cm^{-1} 、 1735cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロ
ロホルム中における約10%の溶液): 1.0.58

における広い単線、 2.25δ における単線、 6.2δ における2重線($J=16$ サイクル/秒)、 6.8δ における2重線の2重線($J=16$ および 7.5 サイクル/秒)、 0.87δ における3重線、 $1.05-3.0\delta$ における多重線)。

- (ii) $7-1,4$ -ジオキサ- $7-(4-(2$ -フェニルエチル)- 3 -オキソオクト- 1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)ヘブタン酸

出発物質として使用された $6-(4$ -ヒドロキシヘブチル)- $7-(3$ -オキソ- 5 -フェニルペント- 1 -エニル)- $1,4$ -ジオキサスピロ $[4,4]$ ノナンを適当量の $6-(4$ -ヒドロキシヘブチル)- $7-(4-(2$ -フェニルエチル)- 3 -オキソオクト- 1 -エニル)- $1,4$ -ジオキサスピロ $[4,4]$ ノナン〔実施例2(iii)に後述のように製造された〕により置き換える以外は実施例1(ii)に記載のと同様の方法で処理することにより $7-(1,4$ -ジオキサ- $7-(4-(2$ -フェニルエチル)- 3 -オキソオクト-

1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)ヘブタン酸が製造された(ν_{\max} 950cm^{-1} 、 990cm^{-1} 、 1625cm^{-1} 、 1660cm^{-1} 、 1710cm^{-1})。

- (iii) $6-(4$ -ヒドロキシヘブチル)- $7-(4-(2$ -フェニルエチル)- 3 -オキソオクト- 1 -エニル)- $1,4$ -ジオキサスピロ $[4,4]$ ノナン

出発物質として使用されたジメチル- 2 -オキソ- 4 -フェニルブチルホスホネートを適当量のジメチル- 2 -オキソ- $3-(2$ -フェニルエチル)ヘブチルホスホネート(実施例9に後述のように製造された)に置き換える以外は実施例1(iii)(a)に前述のと同様の方法で処理することにより $6-(4$ -ヒドロキシヘブチル)- $7-(4-(2$ -フェニルエチル)- 3 -オキソオクト- 1 -エニル)- $1,4$ -ジオキサスピロ $[4,4]$ ノナンが製造された(ν_{\max} 950cm^{-1} 、 990cm^{-1} 、 1620cm^{-1} 、 1655cm^{-1} 、 1680cm^{-1})。

実施例 3

- (i) $7-(5-(3$ -ヒドロキシアルクト- 1 -エニル)- 2 -オキソシクロペンチル)ヘブタン酸

出発物質として使用された $7-(1,4$ -ジオキサ- $7-(3$ -オキソ- 5 -フェニルペント- 1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)ヘブタン酸の代わりに適当量の $7-(1,4$ -ジオキサ- $7-(3$ -ヒドロキシ- 4 -フェニルオクト- 1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)-ヘブタン酸、 $7-(1,4$ -ジオキサ- $7-(4$ - p -クロロベンジル- 3 -ヒドロキシオクト- 1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)ヘブタン酸および $7-(1,4$ -ジオキサ- $7-(4$ - p -メチルベンジル- 3 -オキソオクト- 1 -エニル)スピロ $[4,4]$ ノン- 6 -イル)ヘブタン酸(上記3種の化合物は実施例3(ii)に後述のように製造された)を置き換える以外は $7-(5-(3$ -オキソ- 5 -フェニルペント- 1 -エニル)- 2 -オキソシクロペン-

チル)ヘブタン酸製造のために実施例1(ii)に記載のと同様の方法で処理することによりそれぞれ以下の化合物

$7-(5-(3$ -ヒドロキシ- 4 -フェニルオクト- 1 -エニル)- 2 -オキソシクロペンチル)ヘブタン酸(元素分析値: C 75.2 、 H 9.5 、 O $26H_{38}O_4$ としての理論値: C 75.3 、 H 9.2 、 ν_{\max} 980cm^{-1} 、 1705cm^{-1} 、 1730cm^{-1} 、 3450cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロロホルム中における約10% v/v の溶液): 6.7δ における広い単線、 $0.8/8$ における3重線($J=6$ サイクル/秒)、 $6.9-7.4\delta$ 、 $5.25-5.7\delta$ 、 4.2δ 、 $2.0-2.6\delta$ 、 $1.0-2.0\delta$ における多重線)。

$7-(5-(4$ - p -クロロベンジル- 3 -ヒドロキシオクト- 1 -エニル)- 2 -オキソシクロペンチル)ヘブタン酸(元素分析値: C 69.7 、 H 8.8 、 O $27H_{39}O_4$ としての理論値: C 70.7 、 H 8.5 、 ν_{\max} 975cm^{-1} 、 1700cm^{-1} 、 1725cm^{-1} 、 3400cm^{-1} 、NMR(ジューテロク

ロロホルム中における約10% ν/ν の溶液):
7.0-7.38、5.4-5.78、4/8、1.0-
2.058および0.878における多重線)、および

7-[5-(4-p-メチルベンジル-3-
ヒドロキシオクト-1-エニル)-2-オキソ
シクロペンチル]ヘプタン酸(元素分析値:C
76.0、H 9.6%、 $C_{28}H_{42}O_4$ としての理論値:C
76.0、H 9.6%、 ν_{max} 975 cm^{-1} 、1705 cm^{-1} 、
1730 cm^{-1} 、3450 cm^{-1} 、NMR(ジューテロク
ロロホルム中における約10% ν/ν の溶液):
6.458、2.38における単線、0.888における
3重線、7/8、5.55-5.758、4/58、
2.0-2.98および1.1-2.08における多重
線)

が製造された。

(II) 7-{1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロ
キシアルク-1-エニル)スピロ(4,4)ノ
ン-6-イル}ヘプタン酸
メタノール(12ml)中における7-{1,4

1705 cm^{-1} 、3440 cm^{-1})。出発物質として使用
された7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキ
ソ-4-フェニルオクト-1-エニル)スピロ
(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン酸の代わりに
適量の7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p
-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エ
ニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸および7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p
-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-エ
ニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸(上記2個の化合物は実施例1(II)に前述のよ
うに製造された)を置き換える以外は同様の方
法で処理することによりそれぞれ以下の化合物

7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p-クロ
ロベンジル-3-ヒドロキシオクト-1-エニ
ル)-スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸(ν_{max} 950 cm^{-1} 、975 cm^{-1} 、1705 cm^{-1} 、
3400 cm^{-1})および

7-{1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキ
シ-4-p-メチルベンジルオクト-1-エニ

-ジオキサ-7-オキソ-4-フェニル
オクト-1-エニル)スピロ(4,4)ノン-6-
イル}ヘプタン酸(0.88、実施例1(II)に前述
のように製造された)の溶液をクエン酸ナトリ
ウム水溶液(160ml、2% ν/ν)に加えついで
-5℃に冷却した。温度を-5℃に保ちそして
pHを少量のクエン酸水溶液(10% ν/ν)添加
によりpH8に維持しながら水酸化銅系カリウム
(24g)を攪拌下に30分かかつて少しずつ
加えた。この溶液をpH8において-5~0℃で
2時間攪拌し、これにアセトン(24ml)を加
え、ついでさらに別の量のクエン酸水溶液を溶
液がpH4になるまで加えた。混合物を塩化ナト
リウムで飽和しついでジエチルエーテルで抽出
した。エーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネ
シウム上で乾燥させそして蒸発させて7-{1,
4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-4-フ
エニルオクト-1-エニル)スピロ(4,4)ノ
ン-6-イル}ヘプタン酸(0.88)を黄色油状
物の形態で得た(ν_{max} 955 cm^{-1} 、975 cm^{-1} 、

1705 cm^{-1} 、3400 cm^{-1})。出発物質として使用
された7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキ
ソ-4-フェニルオクト-1-エニル)スピロ
(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン酸の代わりに
適量の7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p
-クロロベンジル-3-オキソオクト-1-エ
ニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸および7-{1,4-ジオキサ-7-(4-p
-メチルベンジル-3-オキソオクト-1-エ
ニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸(上記2個の化合物は実施例1(II)に前述のよ
うに製造された)を置き換える以外は同様の方
法で処理することによりそれぞれ以下の化合物

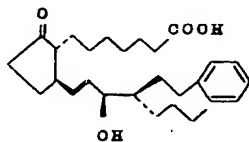
が製造された。

実施例 4

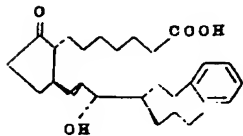
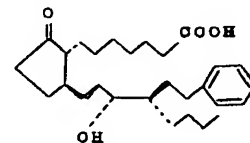
(I) 7-{5-(3-ヒドロキシ-4-(2-
フェニルエチル)オクト-1-エニル)-
2-オキソシクロペンチル}ヘプタン酸
酢酸(16ml)および水(8ml)中における
7-{1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ
-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エ
ニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘプタン
酸(0.778、実施例4(II)に後述のように製造さ
れた)の溶液を4時間室温に保ち、ついで50
℃以下の温度で真空中において蒸発させた。残
留物をジエチルエーテル中に溶解し、そのエ
ーテル溶液を水洗しついで炭酸ナトリウム水溶液
(2N)で抽出した。この溶液を希塩酸(2N)添
加によりpH3の酸性にしついで塩化ナトリウム
で飽和しそしてジエチルエーテルで抽出した。

エーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発させて粗7-(3-ヒドロキシ-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エニル)-2-オキソシクロペンチルヘプタン酸(0.6g)をジアステレオアイソマーの混合物として得た。

混合物は溶離剤として酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%酢酸(200:200:5容量)の混合物を使用してシリカゲル上でプレパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製され、部分的に分離されて2個の異なつたジアステレオアイソマー成分を生成した。既知のプロスタグランジンから類推して原点がより速い方にある物質(成分4a)(0.13g)は以下の異性体



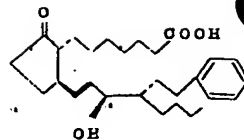
および



とこれらのエナンチオマーとの1:1:1:1混合物であると考えられる〔元素分析値: C 75.7, H 9.8%〕。常用のように記号---は図の水平面より下にある結合を意味し、---は図の水平面より上にある結合を意味する。成分4bの赤外スペクトルおよびNMRスペクトルは実質的に成分4aにより示されたものと一致した。

(ii) 7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘプタン酸

出発物質として使用された7-(1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-4-フェニルオクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘプタン酸を適当量の7-(1,4-ジオキサ-



とこれらのエナンチオマーとの1:1:1:1混合物であると考えられる〔元素分析値: C 76.1, H 9.8%, $C_{28}H_{42}O_4$ としての理論値: C 76.0, H 9.6%, ν_{max} 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} , 3450 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 7.23 δ , 6.4 δ における単線, 2.67 δ , 2.30 δ , 0.90 δ における3重線および5.55-5.7 δ , 4.9 δ , 1.05-2.7 δ における多重線〕。同様に原点により近い物質(成分4b)(0.07g)は以下の異性体

-7-(4-(2-フェニルエチル)-3-オキソオクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘプタン酸〔実施例2(ii)に前述のように製造された〕に置き換える以外は7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-4-フェニルオクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘプタン酸の製造のために実施例3(ii)に前述したものと同様の方法で処理することにより7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘプタン酸が製造された(ν_{max} 955 cm^{-1} , 980 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} , 3450 cm^{-1})。

実施例 5

(i) 7-[5-(3-ヒドロキシ-5-フェニルペント-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘプタン酸

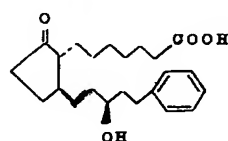
酢酸(10ml)および水(5ml)中における7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-5-フェニルペント-1-エニル)スピロ

(4,4) ノン-6-イル }ヘブタン酸(1.0g、実施例5(ii)に後述のように製造された)の溶液を4時間室温に保ち、ついで50℃以下の温度で真空中において蒸発させた。残留物をジエチルエーテル中に溶解し、そのエーテル溶液を水洗し、ついで炭酸ナトリウム水溶液(2N)で抽出する。この溶液を希塩酸(2N)添加によりpH3の酸性にし、ついで塩化ナトリウムで飽和し、ついでジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ついで蒸発させて粗7-(5-(3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチ-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル)ヘブタン酸(0.8g)を油状物の形態でジアステレオアイソマーの混合物として得た(ν_{\max} 975 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1720 cm^{-1})。混合物は溶離剤としての酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%ギ酸(200:200:5容量)の混合物を使用し、プレートをそれぞれ2回溶離させてシリカゲル上でのパラタイプ薄層クロマトグラフィーにより精製

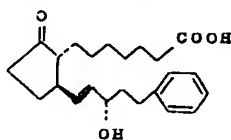
スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘブタン酸メタノール(10ml)中における7-(1,4-ジオキサ-7-(3-オキシ-5-フェニルペンチ-1-エニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル)ヘブタン酸(1.0g、実施例1(ii)に前述のように製造された)の溶液をクエン酸ナトリウム水溶液(160ml、2%w/v)に加え、ついで-5℃に冷却した。温度を-5℃に保ち、pHを少量のクエン酸水溶液(10%w/v)添加によりpH8に保ちながら水酸化陽素カリウム(3.2g)を攪拌しながら30分かかつて少しずつ加えた。この溶液をpH8で-5~0℃において2時間攪拌し、これにアセトン(25ml)を加え、ついでさらに別の量のクエン酸水溶液をその溶液がpH4になるまで加えた。混合物を塩化ナトリウムで飽和し、ついでジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させ、ついで蒸発させて7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチ-1-エニル)スピロ(4,4)ノン

され、ついで部分的に溶離されてジアステレオアイソマー成分になつた。

既知プロスタグランジンから類推することにより原点からより遠い方にある物質(成分5a)(126mg)は異性体



とそのエナンチオマーとの1:1混合物であると考えられ、原点に近い方にある物質(成分5b)(112mg)は異性体



とそのエナンチオマーとの1:1混合物であると考えられた。

(ii) 7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチ-1-エニル)

-6-イル}ヘブタン酸(0.8g)を黄色油状物の形態で得た(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、975 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、3400 cm^{-1})。

実施例 6 7-(5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル)ヘブタン酸

(i) 7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘブタン酸の製法

エタノール(50ml)中における7-(1,4-ジオキサ-7-(3-フェニル-3-オキシプロピ-1-エニル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘブタン酸(1.0g、実施例1(ii)に前述のように製造された)の溶液およびパラジウム木炭触媒(0.25g)を25℃で1時間水素(28kg/cm²)と一緒に振盪した。触媒を除去し、ついで溶液を蒸発させて7-(1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)スピロ(4,4)ノン-6-イル}ヘブタン酸(0.95g)を得た(ν_{\max} 955 cm^{-1} 、1705 cm^{-1} 、1715

cm^{-1} , 3450 cm^{-1})。

上記物質はさらに精製を必要とせず次の段階の7-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸製造のために使用された。

(4) 7-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸の製法

酢酸(10 ml)および水(5 ml)中における7-[1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)スピロ(4,4)ノン-6-イル]ヘプタン酸(0.5 g)の溶液を4時間25℃に保ちついで50℃以下で真空中において蒸発させた。

残留物をジエチルエーテル中に溶解し、そのエーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついで蒸発させた。残留物は溶離剤として酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%ギ酸(200:200:5容量)の混合物を使用してシリカゲル上でプレパラティブ薄層

浄しそして無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。溶液を蒸発させ、残留物を溶離剤として酢酸エチル、シクロヘキサンおよび90%ギ酸(200:200:5容量)の混合物を使用してシリカゲル上でプレパラティブ薄層クロマトグラフィーにより精製して7-[5-(3-アセトキシ-4-p-メチルベンジルオクト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸(0.18 g)を黄色油状物の形態で得た〔元素分析値: C 74.5, H 9.5%, $\text{O}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_5$ としての理論値: C 74.3, H 9.5%, ν_{max} 1240 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液): 1.06 δ における広い単線、7.08 δ , 2.33 δ , 2.04 δ における単線、0.87 δ における3重線、5.2-5.8 δ , 2.0-2.8 δ および1.05-2.0 δ における多重線〕。

出発物質として使用された7-[5-(3-ヒドロキシ-4-p-メチルベンジルオクト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]ヘ

特開 昭51-125255(19)
クロマトグラフィーにより精製されて7-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸(0.2 g)をほとんど無色の油状物形態で与えた〔元素分析値: C 73.0, H 8.7%, $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_4$ としての理論値: C 72.8, H 8.7%, ν_{max} 1705 cm^{-1} , 1730 cm^{-1} , 3450 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液): 7.35 δ における単線、4.67 δ および1.0-2.45 δ における多重線〕。

実施例 7 アセテート

無水ビリジン(10 ml)および酢酸無水物(10 ml)中における7-[5-(3-ヒドロキシ-4-p-メチルベンジルオクト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸〔0.35 g, 実施例3(1)に前述のように製造された〕の溶液を43時間25℃に保ち、ついで氷と水との混合物(約30 ml)中に注いだ。得られた混合物をジエチルエーテルで抽出し、そのエーテル抽出物を希塩酸(2N)ついで水で洗

プタン酸の代わりに適当量の7-[5-(3-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸(実施例6に前述のように製造された)を置き換える以外は同様にして処理することにより7-[5-(3-アセトキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸が製造された〔元素分析値: C 71.5, H 8.6%, $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{O}_5$ としての理論値: C 71.1, H 8.3%, ν_{max} 1240 cm^{-1} , 1705 cm^{-1} , 1725 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液): 1.025 δ における広い単線、2.10 δ における単線、7.37 δ , 5.78 δ , 2.0-2.6 δ , 1.0-2.0 δ における多重線〕。

出発物質として使用された7-[5-(3-ヒドロキシ-4-p-メチルベンジルオクト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]ヘプタン酸の代わりに適当量の7-[5-(3-ヒドロキシ-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]

へブタン酸〔粗ジエステライソマーの混合物、実施例4(I)に前述のように製造された〕を置き換える以外はさらに同様にして処理することにより7-〔5-〔3-アセトキシ-4-(2-フェニルエチル)オクト-1-エニル〕-2-オキシシクロペンチル〕へブタン酸が製造された〔元素分析値：C 74.2、H 9.4%、 $C_{30}H_{44}O_5$ としての理論値：C 74.3、H 9.2%、 ν_{max} 1235 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1710 cm^{-1} 〕。

実施例 8 アシルメチレントリフェニルホスホラン

(I) アシルメチレントリフェニルホスホランの製法

(a) 無水エタノール (38 ml) 中におけるナトリウム (0.1 g) の溶液を無水エタノール (10 ml) 中における4-フェニルブタノイルメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (1.0 g、実施例8(II)に後述のように製造された) の溶液に加え、得られた混合物を4時間室温に放置した。真空中エタノールを除去することにより混合物を濃縮させて半分の容量にし、ついで水

（沸点40-60℃）での磨砕により白色固体が得られた。上記物質を揮発油エーテル（沸点6.0-8.0℃）から再結晶させて α -フェニルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン（40 g）を無色プリズムの形態で得た。融点89-91℃。元素分析値：C 83.0、H 6.9、P 7.0%、 $C_{31}H_{31}OP$ としての理論値：C 82.6、H 6.9、P 6.9%、 ν_{max} 1100 cm^{-1} 、1380 cm^{-1} 、1435 cm^{-1} 、1480 cm^{-1} 、1450 cm^{-1} 。

出発物質として適当なアシルメチルトリフェニルホスホニウムクロライド〔すべて実施例8(II)に後述のように製造された〕を使用する以外は同様方法で処理することによりそれぞれ・

α -フェニルペンタノイルメチレントリフェニルホスホラン（ ν_{max} 1105 cm^{-1} 、1385 cm^{-1} 、1440 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1550 cm^{-1} ）、

α -ベンジルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン（ ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1395 cm^{-1} 、1440 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1545 cm^{-1} ）、

α -p-クロロベンジルヘキサノイルメチレ

(50 ml) で希釈し、クロロホルムで抽出した。クロロホルム抽出物を一緒にしこれを水洗し、硫酸ナトリウム上で乾燥させそして蒸発乾固させた。残留油状物を揮発油エーテル（沸点40-60℃）で磨砕しついでシクロヘキサンから再結晶させて4-フェニルブタノイルメチレントリフェニルホスホラン（0.6 g）を白色結晶固体（融点93-95℃）の形態で得た〔元素分析値：C 82.8、H 6.5、P 7.6%、 $C_{29}H_{27}OP$ としての理論値：C 82.4、H 6.4、P 7.3%、 ν_{max} 1100 cm^{-1} 、1400 cm^{-1} 、1440 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1540 cm^{-1} 〕。

(b) α -フェニルヘキサノイルメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (7.9 g、実施例8(II)に後述のように製造された) を室温で炭酸ナトリウムの攪拌水溶液 (80 ml、10% w/v) に加えた。混合物を5時間攪拌しついでジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させそして蒸発させて黄色油状物を得、これから揮発油エーテ

ントリフェニルホスホラン（ ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1395 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1550 cm^{-1} ）、および

α -p-メチルベンジルヘキサノイルメチレントリフェニルホスホラン（融点111-115℃）〔元素分析値：C 82.7 H 7.4 P 6.7%、 $C_{33}H_{35}OP$ としての理論値：C 82.8 H 7.4 P 6.5%、 ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1395 cm^{-1} 、1440 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1545 cm^{-1} 〕

が製造された。

(II) アシルメチルトリフェニルホスホニウムクロライドの製法

無水クロロホルム (30 ml) 中における1-クロロ-2-オキソ-5-フェニルペンタン (6.55 g、実施例8(II)に後述のように製造された) の溶液を無水クロロホルム (30 ml) 中におけるトリフェニルホスフィン (8.7 g) の溶液に加えついで4時間無水窒素の雰囲気中で還流加熱した。ついで溶液を減圧下で蒸発させ、残留油状物を揮発油エーテル（沸点40-60

とジエチルエーテルと混合物で磨砕して白色固体を得た。この物質ジクロロメタンとジエチルエーテルとの混合物から再結晶させて4-フェニルブタノイルメチルトリフェニルホスホニウムクロライド(1.2g)を白色結晶体の形態で得た。融点192~195℃。元素分析値：0.760、H 6.2%、 $C_{29}H_{28}O_2$ としての理論値：0.759、H 6.2%、 ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1490 cm^{-1} 、1695 cm^{-1} 。

出発物質として使用された1-クロロ-2-オキソ-5-フェニルペンタンの代わりに適量

の
1-クロロ-2-オキソ-3-フェニルヘプタン、
1-クロロ-2-オキソ-3-フェニルヘキサン、
3-ベンジル-1-クロロ-2-オキソヘプタン、
1-クロロ-3-p-クロロベンジル-2-オキソヘプタン、 および

1-クロロ-3-p-メチルベンジル-2-オキソヘプタン

(これらすべては実施例8(Ⅲ)に後述のように製

造された)

が製造された。

(Ⅲ) クロロケトンの製法

4-フェニルブタノイルクロライド(147g)を0℃でジエチルエーテル(340ml)中におけるジアゾメタン(7.5g)の攪拌溶液に滴加した。この溶液を1時間以上氷浴中で攪拌しついで無水塩化水素ガスで飽和した。0℃で1時間放置後無水塩素をこの溶液に通過させついで砕氷(約300ml)上に注いだ。エーテル層を分離し、水溶液相を水(150ml)で希釈し、塩化ナトリウムで飽和し、ついでジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を一緒にしこれを水、炭酸ナトリウム水溶液(2N)、ついで再び水で洗浄しそして無水硫酸マグネシウム上で乾燥させた。この溶液を蒸発させ、残留物を蒸留して1-クロロ-2-オキソ-5-フェニルペンタン(1.5g)を得た。沸点150~151℃/10mm Hg、元素分析値：0.674 H 7.1%、0.672 H 6.7%、 $C_{11}H_{13}O_2$ としての理論値

造された)を置き換える以外は同様の方法で処理することによりそれぞれ

2-オキソ-3-フェニルヘプチルトリフェニルホスホニウムクロライド(融点185~187℃)〔元素分析値：0.751 H 6.6%、0.755 H 6.5%、 $C_{31}H_{32}O_2$ としての理論値：0.755 H 6.5%、 ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1490 cm^{-1} 、1690 cm^{-1} 〕、

2-オキソ-3-フェニルヘキシルトリフェニルホスホニウムクロライド、

3-ベンジル-2-オキソヘプチルトリフェニルホスホニウムクロライド(ν_{max} 1115 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1485 cm^{-1} 、1690 cm^{-1})、

3-p-クロロベンジル-2-オキソヘプチルトリフェニルホスホニウムクロライド(ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1495 cm^{-1} 、1690 cm^{-1})、および

3-p-メチルベンジル-2-オキソヘプチルトリフェニルホスホニウムクロライド(ν_{max} 1110 cm^{-1} 、1445 cm^{-1} 、1490 cm^{-1} 、1695

180%、 ν_{max} 1455 cm^{-1} 、1500 cm^{-1} 、1725 cm^{-1})。

出発物質として使用された4-フェニルブタノイルクロライドを適量の2-フェニルヘキサノイルクロライド、2-フェニルペンタノイルクロライド、2-ベンジルヘキサノイルクロライド、2-p-クロロベンジルヘキサノイルクロライドおよび2-p-メチルベンジルヘキサノイルクロライド(これら最後の3個の化合物はすべて実施例8(Ⅲ)に後述のようにして製造された)に置き換える以外は同様方法で処理することによりそれぞれ以下の化合物

1-クロロ-2-オキソ-3-フェニルヘプタン(沸点146~148℃/8mm Hg)〔元素分析値：0.690 H 7.9%、 $C_{13}H_{17}O_2$ としての理論値：0.695 H 7.6%、 ν_{max} 1455 cm^{-1} 、1500 cm^{-1} 、1725 cm^{-1} 〕、

1-クロロ-2-オキソ-3-フェニルヘキサン(ν_{max} 1400 cm^{-1} 、1455 cm^{-1} 、1495 cm^{-1} 、1720 cm^{-1})、

3-ベンジル-1-クロロ-2-オキソヘブタン (沸点 $172-177^{\circ}\text{C}/14\text{mm Hg}$) (元素分析値: C 70.6, H 8.3%, $\text{O}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{O}$ としての理論値: C 70.4, H 8.0%, ν_{max} 1400cm^{-1} , 1455cm^{-1} , 1500cm^{-1} , 1715cm^{-1}),

1-クロロ-3-p-クロロベンジル-2-オキソヘブタン (沸点 $196-200^{\circ}\text{C}/13\text{mm Hg}$) (ν_{max} 1410cm^{-1} , 1465cm^{-1} , 1495cm^{-1} , 1715cm^{-1}), および

1-クロロ-3-p-メチルベンジル-2-オキソヘブタン (沸点 $182-190^{\circ}\text{C}/13\text{mm Hg}$) (元素分析値: C 70.8, H 8.4%, $\text{O}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{O}$ としての理論値: C 71.2, H 8.4%, ν_{max} 1395cm^{-1} , 1455cm^{-1} , 1515cm^{-1} , 1715cm^{-1})

が製造された。

(V) 酸クロライドの製法

2-ベンジルヘキサノ酸 (250g) とチオニクロライド (50ml) を5時間一緒に還流加熱した。ついで過剰のチオニクロライドを蒸発により除去し、残留物を蒸留して2-ベンジ

ルヘキサノイルクロライド (23.6g) を黄色油状物の形態で得た。沸点 $147-149^{\circ}\text{C}/10\text{mm Hg}$ 、元素分析値: C 69.4, H 7.8, Cl 15.7%, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{O}$ としての理論値: C 69.5, H 7.6, Cl 15.8%, ν_{max} 1500cm^{-1} , 1605cm^{-1} , 1780cm^{-1} 。

2-ベンジルヘキサノ酸の代わりに2-p-クロロベンジルヘキサノ酸および2-p-メチルベンジルヘキサノ酸 (これらは実施例8(V)に後述のように製造された) を置き換える以外は同様の方法で処理することによりそれぞれ2-p-クロロベンジルヘキサノイルクロライド (沸点 $179-181^{\circ}\text{C}/10\text{mm Hg}$) (元素分析値: C 60.4, H 6.4%, $\text{O}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{O}$ としての理論値: C 60.2, H 6.4%, ν_{max} 1495cm^{-1} , 1595cm^{-1} , 1785cm^{-1}) および2-p-メチルベンジルヘキサノイルクロライド (沸点 $160-162^{\circ}\text{C}/10\text{mm Hg}$) (ν_{max} 1390cm^{-1} , 1520cm^{-1} , 1790cm^{-1}) が製造された。

(V) 酸の製法

(a) ジエチル2-p-クロロベンジル-2-ブチルマロネートの製法

p-クロロベンジルクロライド (88.0g) をナトリウム (11.5g) 含有無水エタノール (500ml) 中におけるジエチル2-ブチルマロネート (108.0g) の攪拌溶液に加えた。混合物を6時間還流加熱しついでろ過しそしてろ液をエタノール除去のため真空中で濃縮させた。水 (150ml) を残留物に加え、生成混合物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついで蒸発させそして残留物を蒸留してジエチル2-p-クロロベンジル-2-ブチルマロネート (110.0g) を無色油状物の形態で得た。沸点 $180-182^{\circ}\text{C}/1.0\text{mm Hg}$ 、元素分析値: C 63.3, H 7.5, Cl 10.5%, $\text{O}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{O}_4$ としての理論値: C 63.4, H 7.4, Cl 10.4%。

(b) 2-p-クロロベンジルヘキサノ酸の製法

水 (100ml) およびエタノール (400ml) 中におけるジエチル2-p-クロロベンジル-2

-ブチルマロネート (110g) と水酸化ナトリウム (103g) との混合物を攪拌し、21時間還流加熱した。エタノールを減圧下で除去し、水を残留物に加えそして得られた溶液をジエチルエーテルで洗浄した。水溶液を硫酸の添加によりpH 1に就いて分離した油状物をジエチルエーテルで抽出した。水洗後エーテル溶液を無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついで蒸発させ、残留油状物を二酸化炭素の発生が完了するまで20分間 200°C で金属浴中において加熱した。残留物を蒸留して2-p-クロロベンジルヘキサノ酸 (63.6g) を無色油状物の形態で得た。沸点 $212-214^{\circ}\text{C}/12\text{mm Hg}$ 、元素分析値: C 65.4, H 7.3, Cl 14.7%, $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{O}_2$ としての理論値: C 64.9, H 7.1, Cl 14.7%。

出発物質として使用されたp-クロロベンジルクロライドの代わりにp-メチルベンジルクロライドを置き換える以外は同様の方法で処理することによりそれぞれジエチル2-p-メチルベンジル-2-ブチルマロネート (沸点 $196-$

198℃/10mmHg) [元素分析値: C 71.3、H 9.0%、 $C_{19}H_{28}O_4$ としての理論値: C 71.2、H 8.8%] および 2- β -メチルベンジルヘキサン酸 (沸点 195-198℃/10mmHg) [元素分析値: C 76.7、H 9.5%、 $C_{14}H_{20}O_2$ としての理論値: C 76.3、H 9.5%] が製造された。

実施例 9 ジメチル 2-オキソアルキルホスホネート

窒素雰囲気中 -50℃においてヘキサン (97 ml) および無水ジエチルエーテル (160 ml) 中におけるブチルリチウム (9.6 g) の溶液を 20 分間かけて無水テトラヒドロフラン (80 ml) 中におけるジメチルメチルホスホネート (18.6 g) の増拌溶液に加えた。溶液を -60℃でさらに 15 分間増拌しついでこれに -60℃で 10 分間かつて無水テトラヒドロフラン (60 ml) 中におけるエチル β -フェニルプロピオネート (13.4 g) の溶液を加えた。この溶液を -60℃で 90 分間ついで周囲温度で 150 分間増拌した。ついで氷酢酸 (14.2 ml) を加え、溶液を蒸発させた。ゼラチン状残留物に水 (75 ml) を加え、ついで混合物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル抽出物を水洗し、無水硫酸マグネシウム上で乾燥させついでエーテルを真空中で除去した。

残留物を蒸留してジメチル 2-オキソ-4- β -フェニルブチルホスホネート (10.7 g) を無色

油状物の形態で得た。沸点 155-158℃/0.1mmHg、元素分析値: C 56.4 H 6.9 P 11.8%、 $C_{13}H_{17}O_4P$ としての理論値: C 56.25 H 6.7 P 12.1%、 ν_{max} 835 cm^{-1} 、1035 cm^{-1} 、1180 cm^{-1} 、1260 cm^{-1} 、1455 cm^{-1} 、1710 cm^{-1} 。

出発物質として使用されたエチル β -フェニルプロピオネートを適当な量のエチルフェニルアセテートおよびエチル 2-(2-フェニルエチル)ヘキサノエートに置き換える以外は同様の方法で処理することによりそれぞれジメチル 2-オキソ-3- β -フェニルプロピルホスホネート (沸点 143-150℃/0.1mmHg) [元素分析値: C 54.6、H 6.3%、 $C_{11}H_{15}O_4P$ としての理論値: C 54.5、H 6.2%、 ν_{max} 835 cm^{-1} 、1035 cm^{-1} 、1180 cm^{-1} 、1260 cm^{-1} 、1455 cm^{-1} 、1710 cm^{-1}] およびジメチル 2-オキソ-3-(2-フェニルエチル)ヘブチルホスホネート (沸点 162-172℃/0.15mmHg) [元素分析値: C 62.6、H 8.6、P 9.3%、 $C_{17}H_{27}O_4P$ としての理論値: C 62.6、H 8.3 P 9.5%、 ν_{max} 810 cm^{-1} 、1030 cm^{-1} 、1180 cm^{-1} 、-

1260 cm^{-1} 、1455 cm^{-1} 、1700 cm^{-1}] が製造された。

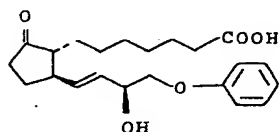
出発物質として使用されたエチル 2-(2-フェニルエチル)ヘキサノエートは無水エタノール (15.5 ml) および濃硫酸 (1.5 ml) 中における 2-(2-フェニルエチル)ヘキサン酸 (17.0 g) の溶液を 18 時間還流加熱することにより製造された。ついでこの溶液を水 (150 ml) に加えそして分離した油状物をジエチルエーテルで抽出した。エーテル溶液を水、炭酸ナトリウム水溶液 (2 N) および水で順次洗浄しついで無水硫酸マグネシウム上で乾燥させそして蒸発させた。残留物を蒸留してエチル 2-(2-フェニルエチル)ヘキサノエート (15.25 g) を無色油状物の形態で得た。沸点 158-160℃/7 mmHg、元素分析値: C 77.5 H 9.9%、 $C_{16}H_{24}O_2$ としての理論値: C 77.4 H 9.7%。

実施例 10

出発物質として使用された 7-{1,4-ジオキサ-7-(3-オキソ-5-フェニルペンチ-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル}

ヘブタン酸を適量量の 7-(1,4-ジオキサ-7-(3-オキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘブタン酸(後述のように製造された)に置き換える以外は実施例 5 (i) および (ii) に前述した方法で処理することにより 7-[1,4-ジオキサ-7-(3-ヒドロキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘブタン酸 (ν_{\max} 950 cm^{-1} , 975 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 3400 cm^{-1}) および 7-[5-(3-ヒドロキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)-2-オキシシクロペンチル]ヘブタン酸 [元素分析値: C 70.6 H 8.1%, $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_5$ としての理論値: C 71.0 H 8.0%, ν_{\max} 970 cm^{-1} , 1700 cm^{-1} , 1720 cm^{-1} , NMR (ジューテロクロホルム中における約 10% w/v の溶液): 1.0-2.0 δ , 2.0-2.8 δ , 3.8-4.1 δ , 4.4-4.7 δ , 5.7-5.9 δ および 6.8-7.6 δ における多重線]が製造された。

7-[5-(3-ヒドロキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)-2-オキシシクロペン

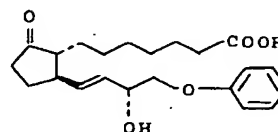


とそのエナンチオマーとの 1:1 混合物 [元素分析値: C 70.4, H 8.4%] であると示される。

出発物質として使用された上記の 7-(1,4-ジオキサ-7-(3-オキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘブタン酸は出発物質として使用されたベンゾイルメチレントリフェニルホスホランを適量量のフェノキシアセチルメチレントリフェニルホスホランに置き換える以外はそれぞれ 6-(7-ヒドロキシヘブチル)-7-(3-オキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)-1,4-ジオキサスピロ[4,4]ノンおよび 7-[1,4-ジオキサ-7-(3-オキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘブタン酸を製造するための実施例 (ii) および (ii) b に前述と同様の方

法で処理することにより製造された。7-(1,4-ジオキサ-7-(3-オキシ-4-フェノキシブト-1-エニル)スピロ[4,4]ノン-6-イル)ヘブタン酸 (7) は溶解剤として酢酸エチル、シクロヘキサンおよび 90% ギ酸 (200:200:5 容量) の混合物を使用して各プレートを 4 回溶解し、シリカゲルプレート上でパラタイプ薄層クロマトグラフィーにより分離されて 2 個のジアステレオ異性体成分を生成した。

既知プロスタグランジンから類推して原点により近い方の物質 (成分 10 a) (80 mg) は次記異性体



とそのエナンチオマーとの 1:1 混合物 [元素分析値: C 70.8, H 8.0%] であり、他方原点からより遠い方の物質 (成分 10 b) (103 mg) は次記異性体

法で処理することにより製造された。

出発物質として使用されたフェノキシアセチルメチレントリフェニルホスホランは以下のように製造された。

クロホルム (16 ml) 中における 1-クロロ-3-フェノキシアセトン (6.8 g) とトリフェニルホスフィン (12 g) との溶液を窒素で飽和しついで一夜窒素下で溶液加熱した。過剰の無水ジエチルエーテルを加え、ついで分離されたガムから溶媒を傾倒させた。残留溶媒を真空中で除去して粗 2-オキシ-3-フェノキシプロピルトリフェニルホスホニウムクロライド (10.35 g) を得た。これを 24 時間水 (180 ml) 中における炭酸ナトリウム (18 g) の溶液と共に激しく撹拌した。この溶液をジエチルエーテルで抽出し、そのエーテル抽出物を硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を蒸発により除去してフェノキシアセチルメチレントリフェニルホスホラン (5.3 g) を結晶固体として得た。

出発物質として使用された 1-クロロ-3-

フェノキシアセトンには以下のように製造された。

反応温度を20℃に維持し、8 N ジョーンズ試薬(100 ml)を1時間の間にアセトン(100 ml)中における1-クロロ-2-ヒドロキシ-3-フェノキシプロパン(28.3g)の有機溶液に滴加した。ついで混合物を4時間撹拌し、濃硫酸したクロム塩を溶解するために十分な水を加えた。混合物をジエチルエーテルで3回抽出し、そしてエーテル抽出物を一緒にし、これを硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、再び硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ついでさらに濃縮し、そして蒸留して1-クロロ-3-フェノキシアセトン(13.9g)を得た。沸点150-155℃/20 mmHg。

たとえば前記実施例に記載と同様方法で処理することにより式Iで表わされる以下の化合物が製造された。

7-[5-(3-オキソ-6-フェニルヘキセ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸(ν_{\max} 975 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、

C₂₆H₃₄O₅としての理論値：C 76.5、H 7.2%、 ν_{\max} 990 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1660 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1730 cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液)：9.2 δ および7.16 δ における単線、7.1 δ における2重線(J=2サイクル/秒)、7.5-8.6 δ 、2.0-2.6 δ および1.0-2.0 δ における多重線]、

7-[5-(3-ヒドロキシ-3-(ナフチ-2-イル)プロピル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸[元素分析値：C 75.4、H 8.3%、C₂₆H₃₂O₅としての理論値：C 75.7、H 8.1%、 ν_{\max} 1705 cm^{-1} 、1720 cm^{-1} 、3400 cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液)：6.73 δ における単線、7.3-8.0 δ 、4.82 δ 、1.6-2.6 δ 、1.0-2.0 δ における多重線]、

7-[5-(3-アセトキシ-5-フェニルペント-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸[元素分析値：C 72.6、H 8.3%、H 10.3%、C₂₆H₃₄O₅としての理論値：C 75.2、

1700 cm^{-1} 、1730 cm^{-1} 、

7-[5-(3-オキソ-4-フェニルプロ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸(ν_{\max} 990 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1730 cm^{-1})、

7-[5-(5-(2,4-ジクロロフェニル)-3-オキソペント-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸(ν_{\max} 985 cm^{-1} 、1625 cm^{-1} 、1665 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1730 cm^{-1})、

7-[5-(4- α -ブromoフェニル-3-オキソプロ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸(ν_{\max} 985 cm^{-1} 、1620 cm^{-1} 、1700 cm^{-1} 、1725 cm^{-1})、

7-[5-(4- α -トリフルオロメチルフェニル-3-オキソプロ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸(ν_{\max} 990 cm^{-1} 、1335 cm^{-1} 、1630 cm^{-1} 、1710 cm^{-1} 、1740 cm^{-1})、

7-[5-(3-(ナフチ-2-イル)-3-オキソプロ-1-エニル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸[元素分析値：

C₂₆H₃₄O₅としての理論値：C 72.4、H 8.3%、 ν_{\max} 1240 cm^{-1} 、1705 cm^{-1} 、1730 cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液)：7.24 δ における単線、5.5-5.8 δ 、5.0-5.5 δ 、1.0-3.0 δ および2.05 δ における多重線]、

7-[5-(3-アセトキシ-3-(ナフチ-2-イル)プロピル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタン酸[元素分析値：C 74.3、H 8.0%、C₂₇H₃₄O₅としての理論値：C 73.9、H 7.8%、 ν_{\max} 1240 cm^{-1} 、1705 cm^{-1} 、1720 cm^{-1} 、NMR(ジューテロクロロホルム中における約10% w/vの溶液)：9.4 δ および2.1 δ における単線、5.93 δ における3重線(J=6サイクル/秒)、7.3-8.0 δ 、1.8-2.6 δ および1.0-2.0 δ における多重線]、

ウンデシル 7-[5-(3-アセトキシ-3-フェニルプロピル)-2-オキソシクロペンチル]ヘブタノエート[元素分析値：C 75.5

、H 10.3%、C₂₆H₃₄O₅としての理論値：C 75.2、

H 10.0%, ν_{\max} 1230 cm^{-1} , ν_{\max} cm^{-1} , NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 7.37 δ および 2.10 δ における単線、5.8 δ ($J = 6$ サイクル/秒)、4.08 δ ($J = 6.5$ サイクル/秒)、0.9 δ ($J = 5$ サイクル/秒) における3重線、1.0-2.5 δ における多重線]、

メチル 7 - [5 - (3 - オキシ - 4 - フェニルブチル) - 2 - オキシシクロペンチル] ヘプタノエート [元素分析値: C 73.9、H 9.1%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_4$ としての理論値: C 74.2、H 8.7%、 ν_{\max} 1730 cm^{-1} 、NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 7.24 δ 、3.69 δ および 3.64 δ における単線、1.0-2.8 δ における多重線]、

7 - [5 - (3 - オキシ - 4 - フェニルブチル) - 2 - オキシシクロペンチル] ヘプタン酸 (ν_{\max} 1705 cm^{-1} 、1730 cm^{-1})、

11 - デオキシ - 16 - (4 - メチルベンジル) プロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーと

11 - デオキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフエノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 62.8 H 6.85%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{F}_3$ としての理論値: C 62.4 H 6.61%、NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 1.1-2.7 δ 、3.9-4.1 δ 、4.4-4.7 δ 、5.7-5.9 δ における多重線、6.0-6.3 δ における広い単線および 7.0-7.6 δ における多重線]、

15 - エピ - 11 - デオキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフエノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 62.1 H 6.81%、NMR スペクトルは実質的に前記エピマー物質のそれと一致した]、

11 - デオキシ - 16 - (4 - クロロフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 64.6 H 7.3%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{ClO}_5$ としての理論値: C 64.6、H 7.1 Cl 8.7%、NMR (ジューテロクロホルム

の 1 : 1 混合物 [ν_{\max} 1705 cm^{-1} 、1730 cm^{-1} 、1730 cm^{-1} 、3400 cm^{-1}]、

15 - エピ - 11 - デオキシ - 16 - (4 - メチルベンジル) プロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [IR スペクトルは実質的に前記エピマー物質のそれと一致した]、

11 - デオキシ - 16 - (4 - プロポキシフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 1.0 δ における3重線 ($J = 7$ サイクル/秒)、1.1-2.7 δ 、3.8-4.0 δ 、4.3-4.7 δ 、5.7-5.9 δ における多重線および 6.85 δ における単線]、

15 - エピ - 11 - デオキシ - 16 - (4 - プロポキシフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 69.5、H 9.0%、 $\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{O}_6$ としての理論値: C 69.4、H 8.4%、NMR スペクトルは実質的に前記エピマー物質のそれと一致した]、

11 - デオキシ - 16 - (3 - トリフルオロメチルフエノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 62.8 H 6.85%、 $\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_5\text{F}_3$ としての理論値: C 62.4 H 6.61%、NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 1.1-2.7 δ 、3.9-4.1 δ 、4.4-4.7 δ 、5.7-5.9 δ における多重線、6.0-6.3 δ における広い単線および 7.0-7.6 δ における多重線]、

15 - エピ - 11 - デオキシ - 16 - (4 - クロロフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [元素分析値: C 64.2、H 7.3、Cl 9.0%、NMR スペクトルは実質的に前記エピマー物質のそれと一致した]、

11 - デオキシ - 16 - (3 - クロロフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [NMR (ジューテロクロホルム中における約10% w/vの溶液): 0.9-2.5 δ 、3.7-4.1 δ 、4.2-4.7 δ 、5.0-5.9 δ 、6.7-7.2 δ における多重線]、

15 - エピ - 11 - デオキシ - 16 - (3 - クロロフェノキシ) テトラノールプロスタグランジン E_1 とそのエナンチオマーとの 1 : 1 混合物 [NMR スペクトルは実質的に前記エピマー物質のそれと一致した]、

11-デオキシ-16-(~~メチルフェノキシ~~)
テトラノールプロスタグランジンE₁とそのエナン
チオマーとの1:1混合物〔元素分析値: C 71.1、
H 8.5%、C₂₃H₃₂O₆としての理論値: C 71.1、
H 8.3%、NMR (ジューテロクロホルム中にお
ける約10% w/vの溶液): 0.5-2.8 δ 、3.7-
4.0 δ 、4.2-4.7 δ 、4.8-5.3 δ 、5.6-5.9 δ 、
6.6-7.3 δ における多重線〕、

15-エビ-11-デオキシ-16-(2-メチル
フェノキシ)テトラノールプロスタグランジンE₁
とそのエナンチオマーとの1:1混合物〔NMR
スペクトルは実質的に前記エビマー物質のそれ
と一致した〕、

11-デオキシ-16-フェノキシテトラノール
プロスタグランジンE₁メチルエステルとそのエナ
ンチオマーとの1:1混合物〔元素分析値:
C 71.0、H 8.3%、C₂₃H₃₂O₆としての理論値、
C 71.1、H 8.3%、NMR (ジューテロクロホル
ム中における約10% w/vの溶液): 3.7 δ にお
ける単線、1.2-2.8 δ 、3.9-4.1 δ 、4.3-

4.6 δ 、5.7-5.9 δ ~~8-7.5 δ における多重線~~〕、

15-エビ-11-デオキシ-16-フェノキシテ
トラノールプロスタグランジンE₁メチルエステ
ルとそのエナンチオマーとの1:1混合物〔元素
分析値: C 71.4 H 8.7%、NMR スペクトルは実
質的に前記エビマー物質のそれと一致した〕、

7-{5-[3-トリフルオロメチルフェニ
ル]-3-オキソペンチ-1-エニル}-2-
オキソシクロペンチルヘプタン酸〔 ν_{\max}
800 cm⁻¹、985 cm⁻¹、1125 cm⁻¹、1165 cm⁻¹、1330 cm⁻¹、
1630 cm⁻¹、1705 cm⁻¹ および 1740 cm⁻¹〕、

7-{5-[5-(4-フルオロフェニル)-
3-オキソペンチ-1-エニル]-2-オキ
ソシクロペンチル}ヘプタン酸〔 ν_{\max} 830 cm⁻¹、
985 cm⁻¹、1630 cm⁻¹、1705 cm⁻¹ および 1740 cm⁻¹〕、

特許出願人 メイ・アンド・ベイカー・リミテッド

代理人 弁理士 山下 白

5. 添付書類の目録

明細書	1通
図面	1通
上申書(優先権主張宣言)	1通
委任状及び法人国籍証明書並びにそれらの訳文	各1通 追完
優先権主張のための第1国出願証明書(但し原明 細書添付)及びその訳文 / 件	各1通 追完
願書副本	1通

6. 前記以外の発明者

住所	イギリス国エセックス州アツプミンスター・グロスブ ナーガーデンズ10番
氏名	マイケル・ピーター・リアー・キャットン
住所	イギリス国エセックス州アツプミンスター・チレルス クロウズ3番
氏名	エドワード・チャールズ・ジョン・コービー
住所	イギリス国エセックス州レイリー・ロンドンロード 119番
氏名	ピーター・ジェイムズ・ウォーレン

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.